Z oddziału chorób wewnętrznych Prof. Dr. St. Pareńskiego
szpitala św. Łazarza w Krakowie.

O nasennem działaniu isopralu.

Podał

Dr. Tadeusz Pisarski.

Szereg środków nasennych, z których dotychczas ani jeden nie dosięgnął ideału, został powiększony przez nowy lek, zwany isopralem. Wprowadziła go w zakres środków leczniczych fabryka Bayera i S-ki z Elberfeldu. Pierwszy zajął się tym lekiem Impens i oznaczył z wielką dokładnością jego działanie i własności fizyologiczne, posługując się do tego celu doświadczeniami na zwierzętach. Doświadczenia te wypadły na korzyść isopralu. Obecnie pozostaje jeszcze stwierdzić spostrzeganiem klinicznem przy łóżku chorego, o ile używanie isopralu w przypadkach bezsenności okaże się praktycznem.

Isopral jest ciałem, zbliżonem pod względem swej budowy chemicznej do wodnika chloralu, jest to bowiem trichlorisopropylalkohol, a więc znak jego chemiczny: $CCl_3 . CH(OH) . CH_3$. Występuje w postaci pryzmatycznych igiełek, dających się makroskopowo rozróżnić; igiełki te topią się przy 49° C, a już w zwykłej ciepłocie ulatniają się bardzo łatwo. We wodzie, wyskoku i eterze rozpuszcza się łatwo.

Spostrzeżeń dokonano na 28 chorych, z czego 22 mężczyzn, a 6 kobiet. Szereg chorób przedstawia się w następujący sposób: gruźlica płuc 10 razy, w tem 2 przypadki

z wysiękiem opłucnowym ograniczonym, a jeden z owrzodzeniami krtani; zapalenie płuc włóknikowe (1); zapalenie opłucnej suche po urazie (1); zapalenie mięśnia sercowego, miażdżyca tętnic, dusznica bolesna, rozedma płuc znacznego stopnia (1); niedomykalność zastawki dwudzielnej serca (1); nieżyt żołądka przewlekły (3), raz z dużą rozstrzenią; nieżyt kiszek przewlekły (1); zapalenie wyrostka robaczkowego (1); nowotwór przewodu żółciowego wspólnego z żółtaczką (1); rwa kulszowa (1); stwardnienie wieloogniskowe mózgu i rdzenia pacierzowego (1); ogłupienie starcze (1); gościec stawowy przyostry z niedomykalnością zastawki dwudzielnej serca (1); zapalenie nerek mieszane przewlekłe (1); rażenie piorunem (1); morfinizm (1); tężec (1).

Wiek powyżej przytoczonych chorych wahał się między 18 a 65 rokiem życia. Przeważna część pozostawała stale w łóżku, lecz kilku przepędzało dzień poza łóżkiem, oddając się lżejszym zajęciom.

Przyczyna bezsenności była bardzo różnorodna. I tak: ból; kłucie; przypadłości żołądkowe; rozdrażnienie nerwowe; silne podniecenie; kaszel; duszność; morfinizm; kurcze; napady dusznicy bolesnej; świąd skóry; darcie w stawach.

Chorzy, u których sen dał się sprowadzić przez użycie leku obojętnego, a więc łatwo ulegający poddawaniu, nie byli użyci do doświadczeń i leku takim nie zadawano.

Isopral podawano przez dwa miesiące, a stosując go przeszło 160 razy, zużyto około 150 gramów. Początkowo podawano go po 0·25 na dawkę; dawki stopniowo zwiększano, a najwyższa wynosiła 2·50 na jeden raz i na dzień.

Najczęściej zażywali chorzy isopral o godz. 7 wieczór, lecz i w dzień zadawano go i to *in dosi refracta*, gdyż chodziło o wypróbowanie jego działania, jako leku kojącego *(sedativum)*.

Czas, jaki upływał od chwili zażycia isopralu do wystąpienia uczucia senności i uśnięcia, był bardzo różnym. Różnice te były zależne nietylko od jego ilości, lecz także od wielu innych okoliczności, jak pora dnia, zachowanie się

chorego, jego wiek, płeć, stan odżywienia i t. p. Wogóle można było stwierdzić, że kobiety są bardzo wrażliwe na isopral i nawet po dawkach 0·25 zasypiały po 10 minutach; mężczyźni po tak małych dawkach nie zasypiali przed upływem godziny, a czasem dopiero aż po czterech godzinach. To samo odnosi się do mężczyzn po dawkach 0·50 i 0·75, podczas gdy kobiety zasypiały najpóźniej w godzinę. Po dawce 1-gramowej senność występowała u mężczyzn przeciętnie w $^3/_4$ godziny, a to samo da się także odnieść do dawki 1·50. Dawki duże, a więc 2-gramowe, skutkowały w $^1/_2$ godz., a dawka 2·50 grama w 10 minut. Są to liczby przeciętne, gdyż tu i ówdzie zdarzy się osobnik bardzo odporny na działanie isopralu, bądź to wskutek właściwości osobniczych, bądz też wskutek nawyknienia do jakiegoś innego środka upajającego, n. p. wyskoku lub nikotyny.

Senność, zjawiająca się w następstwie zażycia isopralu, miała cechy zwyczajnej senności, jaka zjawia się przed snem naturalnym i chorzy dziwili się niejednokrotnie, gdy się ich zapytywano, czy nie zauważyli pewnej różnicy w odczuwaniu senności. Po pewnym, już wyżej omówionym czasie zjawia się potrzeba położenia się do łóżka i miłe uczucie zasypiania. Odnosi się to do dawek najwyżej do 1 gr. Po dawkach większych (1·50—2·50) spostrzegano silny zawrót głowy, jak po wypiciu naraz większej ilości wyskoku, uczucie niemocy, a nawet lekkie nudności.

Sen po dawkach zwykłych, t. j. 0,50—1,00, trwa przeciętnie 7—8 godzin. Duże dawki, jak 2,00—2,50 sprowadzają sen długi, bo 12—14 godzinny. Liczby te są mniej więcej zgodne z liczbami, znalezionemi przez Ursteina i Mendla. Sen bywa średnio twardy. Na 160 pojedynczych spostrzeżeń 61 razy trwał bez przerwy; 93 razy był przerywany, a tylko 6 razy działanie isopralu zawiodło. Przerwy w śnie pochodziły od kaszlu, potrzeby oddania moczu lub kału, napadów dusznicy bolesnej lub napadów bolu, n. p. w rwie kulszowej. Zawiodło zaś działanie isopralu w bardzo silnych dolegliwościach fizycznych, lub jeżeli na sali

chorych był wielki hałas. Chorzy dają się łatwo obudzić ze snu.

Rano po obudzeniu się chorzy wstawali zazwyczaj z uczuciem przyjemnem wypoczęcia i chwalili sobie lek. Lecz regułą tego nazwać nie można, bo spostrzegano także pewną liczbę przypadków, w których chorzy użalali się na nieprzyjemne podmiotowe uczucia. I tak: 15 razy uskarżali się na lekki ból, ciężkość i zawroty głowy; raz na niesmak w ustach; 3 razy na uczucie znużenia i ciężkości w członkach; 11 razy byli jeszcze senni przez kilka godzin rano; raz miał chory uczucie jak po przepiciu się. Te podmiotowe dolegliwości zjawiały się po dawkach 1·50 i wyżej; po 1 gramie spostrzegano tylko parę razy lekki, przemijający ból głowy, a dawki mniejsze niż 1 gr. nie pozostawiały żadnych przykrych uczuć. Chorym podawano w takich razach czarną kawę, a wszystkie te nieprzyjemne uczucia znikały szybko.

Z podawaniem dawek, przekraczających 2 gramy, należy być bardzo ostrożnym, a zadawać je można tylko u chorych ze silnem podnieceniem psychicznem. Jako przykład mogę przytoczyć chorego, który cierpiał na przewlekły nieżyt żołądka i na bezsenność, obok rozstroju i niedomogi nerwowej *(neurasthenia)*. Chory ten chwalił sobie sen po isopralu i pomimo nieżytu żołądka znosił ten lek doskonale. Po dłuższej przerwie w podawaniu isopralu zadano choremu jednorazowo 2·50; senność zjawiła się prawie zaraz, a poprzedził ją silny zawrót głowy. Chory spał z rzędu 14 godzin. Po rozbudzeniu go, co się odbyło bardzo leniwo, był bardzo apatyczny, niezadowolony; ruchy jego były bardzo powolne, doznawał światłowstrętu; źrenice oddziaływały leniwo na światło. Podmiotowo skarżył się na ból głowy i senność. Przy próbach chodzenia zataczał się i doznawał zawrotu głowy. Po podaniu mu dużej ilości czarnej kawy stan znacznie się poprawił, lecz uczucie senności i niepewności przy chodzeniu utrzymywało się jeszcze przez cały

dzień następny. Dopiero na trzeci dzień wrócił chory do stanu prawidłowego.

Jakiegoś wybitnego działania zbiorowego nie zauważono, jakkolwiek isopral podawano przez długi szereg dni z rzędu i to w dawkach po 1—1·50 codziennie. Wprawdzie w miarę coraz dłuższego podawania leku sen zazwyczaj stawał się coraz dłuższy, a senność nawet utrzymywała się w dzień, lecz znikało to zaraz, gdy zaprzestano podawania leku. Pewne nawyknienie do isopralu daje się czasem spostrzegać. Dwaj chorzy, jeden cierpiący na zapalenie wyrostka robaczkowego, a drugi na gruźlicę płuc i wysięk opłucnowy, stale dopominali się na noc o kołaczyki isopralowe, bez których istotnie nie mogli się obejść. Odzwyczajenie łatwo dało się przeprowadzić; początkowo otrzymywali coraz mniejsze dawki isopralu, potem veronal, a reszty dokonano poddawaniem.

Nasenne działanie isopralu najlepiej uwydatniało się tam, gdzie przyczyna bezsenności nie polegała na dolegliwościach fizycznych, a więc przy zdenerwowaniu, przy podnieceniu psychicznem i t. p. Wpływu bezpośredniego na przypadłości fizyczne nie spostrzegano; to jednak można było stwierdzić, że gdzie powyżej wspomniane cierpienia nie dosięgały zbyt wysokiego natężenia, tam przez sprowadzenie snu ustępowały one na drugi plan. Tak n. p. chory cierpiący na zapalenie wyrostka robaczkowego, który z powodu silnych bolów cierpiał na bezsenność, spał dobrze po 1 gramie isopralu, a bole pojawiały się dopiero rano po obudzeniu się. Tosamo odnosi się do bolów w rwie kulszowej, do kłucia, towarzyszącego zapaleniu opłucnej i do świądu skóry w przebiegu żółtaczki. Kaszel u suchotników stawał się niewątpliwie rzadszym, co umożebniało im kilkugodzinny sen. Tu jednak zaznaczyć wypada, że po zbudzeniu się chorzy kaszlali długo, dopóki nagromadzona przez noc większa ilość plwociny nie została wykrztuszona.

Oprócz działania czysto nasennego dało się stwierdzić, że isopral posiada także — i to w wysokim stopniu — wła-

sność działania uspakajającego *(sedativum)*. Spostrzeżenia dotyczą trzech chorych, z których jeden cierpiał na stwardnienie wieloogniskowe mózgu i rdzenia pacierzowego, drugi na ogłupienie starcze, a trzeci (kobieta) na tężec.

U chorego na stwardnienie wieloogniskowe mózgu i rdzenia pacierzowego chód był t. zw. sprężynowy i nie dozwalał choremu ujść ani paru kroków, nawet przy pomocy laski i trzymania się poręczy łóżka. Odruchy kolanowe były wzmożone. Chory zażywał naprzód 3 razy dziennie po 0·25, a później raz dziennie po 1 gramie isopralu. Odruchy stały się po kilku dniach mniej wzmożone, a chory bez podpierania się mógł chodzić.

Drugi chory, cierpiący na ogłupienie starcze, doznawał co parę dni tak silnego podniecenia, że musiano mu zakładać kaftan. Po 1 gramie isopralu nie zapadał wprawdzie w sen, lecz po paru godzinach stawał się zupełnie cichy i posłuszny i zachowywał się spokojnie. U tego samego chorego spostrzeżono, że po podaniu mu 2 gramów sulfonalu wystąpiło działanie kojące, lecz dopiero po 12-tu godzinach.

Trzeci przypadek dotyczy kobiety, chorej na tężec. Zgłosiła się ona już w 6-tym dniu choroby. Kurcze tężcowe powtarzały się co kilkanaście minut. Szczękościsk był znaczny. Po zadaniu 1 grama isopralu kurcze stały się rzadsze, a chora twierdziła, że są i mniej bolesne. Później z przyczyn, odemnie niezależnych, dostawała chora morfinę; pomimo tego jednak dopominała się uporczywie o isopral, a po otrzymaniu go doznawała widocznej ulgi.

Doskonałym okazał się isopral w zwalczaniu morfinizmu. Chory, którego to dotyczy, jeżeli nie zażył morfiny, nie spał ani jednej minuty; był niespokojny i drżał. Podano mu odrazu 1·50 isopralu; w pół godziny zasnął twardo i bez przerwy przespał 11 godzin. Po obudzeniu czuł się doskonale i nie dopominał morfiny. Około południa zjawiły się ślady głodu morfinowego; chory otrzymał 0·25 isopralu. Wieczorem tego dnia podano mu ponownie 1 gram; spał dobrze, lecz rano musiano mu dać 5 kropel 1% rozczynu

morfiny na wewnątrz i 0·25 isopralu, co zupełnie wystarczało, ażeby chorego uspokoić. Dawki morfiny ciągle stopniowo zmniejszano, a w miejsce ich podawano isopral, bez zażycia którego chory nie spał.

Na ciepłotę ciała wpływa isopral bardzo mało. Impens stwierdził obniżanie się ciepłoty i tłómaczy zjawisko to z jednej strony zmniejszoną ilością przyjmowanego tlenu we śnie, z drugiej rozszerzeniem naczyń włosowatych, co ułatwia promieniowanie ciepła. Na 28 chorych tylko raz spostrzeżono obniżenie się ciepłoty do 35·5° C po zażyciu 1·50 isopralu u chorego, u którego zazwyczaj ciepłota wahała się między 36—37·4° C.

Na skórze raz tylko spostrzeżono zmiany w postaci pokrzywki (*urticaria medicamentosa*). Wystąpiła ona po zażyciu 1 grama; utrzymywała się przez dobę; rozsianą była na skórze całego ciała, lecz najgęściej zajmowała kończyny górne i dolne i sprawiała świąd. Dziewięć razy budzili się chorzy silnie spoceni.

W granicach dawek leczniczych nie stwierdzono żadnego wpływu isopralu na oddychanie, bo jakkolwiek liczba oddechów we śnie była przeważnie nieco mniejsza, to jednak różnice te były tak małe, że należało uważać to za objaw fizyologiczny, albowiem oddychanie zawsze we śnie jest wolniejsze. Oddechy zawsze były miarowe i jednako głębokie.

Małe dawki isopralu (0·25—0·75) zdają się nie wywierać żadnego wpływu na czynność serca; po dawkach średnich i dużych (1·0—2·50) wpływ ten jest natomiast widoczny. Dołączone tablice najlepiej objaśniają owe zmiany. I tak po zażyciu 1 grama tętno, mierzone sfigmografem, po upływie jednej godziny okazuje falę wyższą, przyczem i liczba tętna uległa zwiększeniu. Po pięciu godzinach stan ten utrzymuje się; po dwunastu godzinach i fala tętna wraca do stanu prawidłowego, również i liczba jego. To wzniesienie się linii krzywej tętna daje się wytłómaczyć objawem, wykrytym przez Impensa w doświadczeniach na zwierzętach, że isopral działa porażająco na ośrodek naczynioruchowy,

Tablica I.

K. Zapart l. 40.



Fig. 1. Radialis dextra. Przed isopralem. Ilość tętna 76. 15/VI 1904.

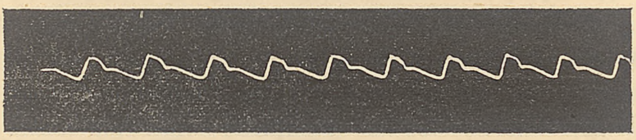


Fig 2. Radialis dextra. 1 godzina po zażyciu 1 gr. isopralu. Ilość tętna 100. 18/VI 1904.

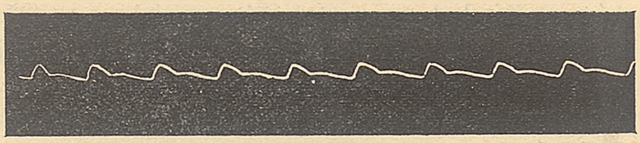


Fig. 3. Radialis dextra. 5 godz. po zażyciu 1 gr. isopralu. Ilość tętna 90. 19/VI 1904.

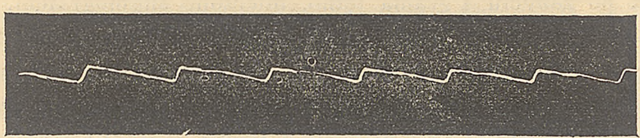


Fig. 4. Radialis dextra. 12 godz. po zażyciu 1 gr. isopralu. Ilość tętna 72. 22/VI 1904.

Tablica II.

J. Bisaga l. 19.

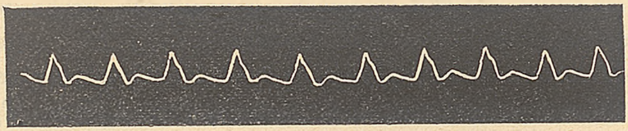


Fig. 1. Radialis dextra. Bez isopralu. Ilość tętna 112. 2/VII 1904.

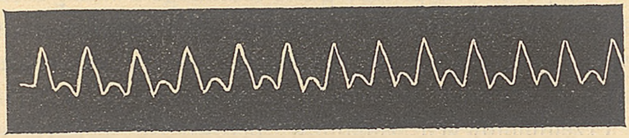


Fig. 2. Radialis dextra. 1 godzina po zażyciu 1 gr. isopralu. Ilość tętna 128. 6/VII 1904.

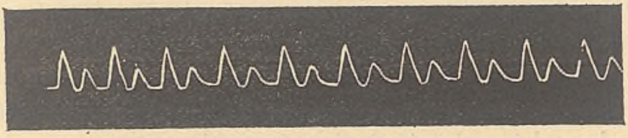


Fig. 3. Radialis dextra. 5 godzin po zażyciu 1 gr. isopralu. Ilość tętna 116. 3/VII 1904.

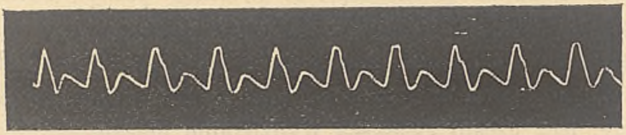


Fig. 4. Radialis dextra. 12 godzin po zażyciu 1 gr. isopralu. Ilość tętna 110. 7/VII 1904.

sprowadzając przez to obniżenie się ciśnienia krwi. Tym szczegółem tłómaczy się także zwiększenie się liczby tętna. Wogóle dało się stwierdzić, że na 28 chorych, 15 okazywało stale zwiększenie się liczby tętna, 11 nie oddziaływało zupełnie, a tylko w dwóch przypadkach liczba tętna uległa zmniejszeniu i to nieznacznemu.

Fakta te nakazywałyby być ostrożnym w podawaniu isopralu u osób, cierpiących na choroby serca i tętnic. Tymczasem spostrzeganie przy łóżku chorego wykazało, że ludzie z wadami serca lub rozległą miażdżycą znoszą isopral doskonale w dawkach 1-gramowych. Dotychczas tylko Mendl przytacza jeden przypadek, gdzie u chorego z wadą sercową w okresie wyrównania, po zażyciu dwurazowem po 0·50 isopralu wystąpiła niemiarowość tętna, która wkrótce ustąpiła po zaprzestaniu podawania środka.

Przedmiotowych zmian w przewodzie pokarmowym nigdy nie dostrzeżono, natomiast nader przykry smak isopralu był niejednokrotnie powodem skarg ze strony chorych; kilka razy wystąpiły nudności dość długo się utrzymujące, a raz palenie w przełyku, co chory określał jako uczucie podobne do zgagi.

Ciężar ciała nie ulegał prawie żadnym wahaniom, nawet u chorych, którzy przez dłuższy przeciąg czasu zażywali isopral, gdyż przybytek na wadze o kilkaset gramów możnaby także odnieść do lepszego odżywiania w szpitalu.

Co się tyczy moczu, to różnice, znajdowane w jego barwie i oddziaływaniu, wahały się w granicach fizyologicznych. Ilość wydzielanego na dobę moczu z pomiędzy 28 chorych u 16 podniosła się i to w kilku przypadkach do podwójnej ilości; 8 razy nie uległa zmianie, a tylko 4 razy stwierdzono nieznaczne zmniejszenie się jego ilości. Należałoby więc isopral uważać za środek, który wprawdzie nie zawsze, lecz często zwiększa wydzielanie moczu.

W kilkunastu przypadkach stwierdzono zmniejszenie się ciężaru gatunkowego moczu, które, jak badanie wykazało, zależne było głównie od zmniejszenia się ilości mo-

cznika. Mocznik obliczano przyrządem Zotha, którego zasada polega na tem, że mocznik pod wpływem działania podbrominu sodowego rozkłada się na kwas węglowy, wodę i azot. Z ilości wytworzonego azotu wnioskuje się o ilości mocznika, odczytując wprost podziałkę, empirycznie otrzymaną. To zmniejszenie się ilości mocznika przemawia za zaoszczędzaniem białka w ustroju, ilość bowiem mocznika zależna jest od ilości zużytego przez ustrój białka.

Przy używaniu isopralu należy pamiętać, że jest on ciałem bardzo lotnem, a przechowywany w miejscu ciepłem i nieszczelnie zamkniętem, traci z czasem z powodu ulatniania się na skuteczności. Dlatego zapisywanie go w płynie okazało się niepraktycznem, a miało miejsce zaraz w początku po wprowadzeniu go do terapii. Obecnie wyrabia fabryka Bayera kołaczyki, zawarte w małych, szklanych rurkach, zatkanych korkiem, zalanych parafiną i prócz tego zamkniętych nasadzoną nakrywką metalową. Tak zamknięty, daje się isopral długo przechowywać, lecz należy go trzymać w miejscu ciemnem i chłodnem. Ta jego wielka zdolność ulatniania się uniemożebnia podskórne jego stosowanie.

Jedną wielką niedogodność posiada isopral, — mianowicie — bardzo nieprzyjemny smak. Jest to smak ostry, zbliżony nieco do smaku kamfory, tylko więcej szczypiący. Na błonie śluzowej języka pozostawia niemiły posmak i uczucie znieczulenia. To też osoby wrażliwe, szczególnie kobiety, skarżą się na ten smak. Ażeby tego uniknąć, zawijano kołaczyki isopralowe w opłatek i dawano popić winem lub herbatą z rumem. Należy się spodziewać, że fabryka, wyrabiająca isopral, postara się w przyszłości o wyrób kołaczyków, osłoniętych powłoką łatwo rozpuszczalną w soku żołądka, a nie przepuszczającą woni i smaku leku. Uprości to znacznie podawanie isopralu i uczyni przyjemniejszem.

Pracę niniejszą wykonałem na materyale oddziału chorób wewnętrznych Prof. Dr. St. Pareńskiego w szpitalu

św. Łazarza, za uprzejme udzielenie którego, jakoteż i za nader cenne a światłe kierownictwo składam wyrazy serdecznej podzięki.

Piśmiennictwo: 1) Impens: Therap. Monatshefte, 1903, Heft 9 und 10. — 2) E. Raimann: Die Heilkunde, 1904, Heft 3. — 3) Eschle: Fortschrit. d. Medic., 1904, Heft 6. — 4) M. Urstein: Therap. d. Gegenwart, 1904, Heft 2. — 5) J. Mendl: Prag medic. Wochenschrift, 1904, Heft 6.

Osobne odbicie z »Przeglądu lekarskiego« 1904.

Kraków 1904. — Drukarnia Uniwersytetu Jagiell., pod zarządem Józefa Filipowskiego.